PCT

INTERNATIONALE ANMELLUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation  $^7$ :

C08F 220/34, A01N 33/12

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

lichungsnummer: WO 00/69935

A1 (43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

23. November 2000 (23.11.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/02782

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. März 2000 (30.03.00)

(30) Prioritätsdaten: 199 21 897.8

12. Mai 1999 (12.05.99)

DE

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, IL, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, Fl, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CREAVIS GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGIE UND INNOVA-TION MBH [DE/DE]; Paul-Baumann-Strasse 1, D-45772 Marl (DE).

Mail (DE).

- (72) Erfinder; und
   (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OTTERSBACH, Peter [DE/DE]; Zum Beuel 14, D-51570 Windeck (DE).
   SOSNA, Friedrich [DE/DE]; Holunderweg 4, D-46286 Dorsten (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: CREAVIS GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGIE UND INNOVATION MBH; Patente Marken, Bau 1042 PB 15, D-45764 Marl (DE).
- (54) Title: METHOD FOR PRODUCING INHERENTLY MICROBICIDAL POLYMER SURFACES
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG INHÄRENT MIKROBIZIDER POLYMEROBERFLÄCHEN
- (57) Abstract

The invention relates to a method for producing antimicrobial polymers by polymerizing aliphatically unsaturated monomers that are at least mono-functionalized with a tertiary amino group. The antimicrobial polymers produced according to the invention can be used as a microbicidal coating on e.g. hygiene products or in the area of medicine, or in paints or protective coats.

#### (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von antimikrobiellen Polymeren durch Polymerisation von aliphatisch ungesättigten Monomeren, die mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisiert sind. Die erfindungsgemäß hergestellten antimikrobiellen Polymere können als mikrobizide Beschichtung u. a. auf Hygieneartikeln oder im medizinischen Bereich sowie in Lacken oder Schutzanstrichen verwendet werden.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL AM AT AU AZ BA BB BE BF BG BJ CA CF CG CH CI CM CN CU CZ DE DK EE	Albanien Armenien Österreich Australien Aserbaidschan Bosnien-Herzegowina Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Brasilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Côte d'Ivoire Kamerun China Kuba Tschechische Republik Deutschland Dänemark Estland	ES FI FR GA GB GB GH GN GR HU IE IL IS IT JP KE KG KP KR LC LI LK LR	Spanien Finnland Frankreich Gabun Vereinigtes Königreich Georgien Ghana Guinea Griechenland Ungarn Irland Israel Island Italien Japan Kenia Kirgisistan Demokratische Volksrepublik Korea Republik Korea Kasachstan St. Lucia Liechtenstein Sri Lanka Liberia	LS LT LU LV MC MD MG MK ML MN MR MW MX NE NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SG	Lesotho Litauen Luxemburg Lettland Monaco Republik Moldau Madagaskar Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien Mali Mongolei Mauretanien Malawi Mex iko Niger Niederlande Norwegen Neuseeland Polen Portugal Rumänien Russische Föderation Sudan Schweden Singapur	SI SK SN SZ TD TG TJ TM TR UA UG US VN YU ZW	Slowenien Slowakei Senegal Swasiland Tschad Togo Tadschikistan Turkmenistan Türkei Trinidad und Tobago Ukraine Uganda Vereinigte Staaten von Amerika Usbekistan Vietnam Jugoslawien Zimbabwe



# Verfahren zur Herstellung inhärent mikrobizider Polymeroberflächen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung antimikrobieller Polymere durch Polymerisation von aminofunktionalisierten Monomeren und die Verwendung der so hergestellten antimikrobiellen Polymere.

Desweiteren betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung antimikrobieller Polymere durch Pfropfpolymerisation von aminofunktionalisierten Monomeren auf einem Substrat und die Verwendung der so hergestellten antimikrobiellen Substrate.

10

15

Besiedlungen und Ausbreitungen von Bakterien auf Oberflächen von Rohrleitungen, Behältern oder Verpackungen sind im hohen Maße unerwünscht. Es bilden sich häufig Schleimschichten, die Mikrobenpopulationen extrem ansteigen lassen, die Wasser-, Getränke- und Lebensmittelqualitäten nachhaltig beeinträchtigen und sogar zum Verderben der Ware sowie zur gesundheitlichen Schädigung der Verbraucher führen können.

Aus allen Lebensbereichen, in denen Hygiene von Bedeutung ist, sind Bakterien fernzuhalten. Davon betroffen sind Textilien für den direkten Körperkontakt, insbesondere für den Intimbereich und für die Kranken- und Altenpflege. Außerdem sind Bakterien fernzuhalten von Möbel- und Geräteoberflächen in Pflegestationen, insbesondere im Bereich der Intensivpflege und der Kleinstkinder-Pflege, in Krankenhäusern, insbesondere in Räumen für medizinische Eingriffe und in Isolierstationen für kritische Infektionsfälle sowie in Toiletten.

Gegenwärtig werden Geräte, Oberflächen von Möbeln und Textilien gegen Bakterien im Bedarfsfall oder auch vorsorglich mit Chemikalien oder deren Lösungen sowie Mischungen behandelt, die als Desinfektionsmittel mehr oder weniger breit und massiv antimikrobiell wirken. Solche chemischen Mittel wirken unspezifisch, sind häufig selbst toxisch oder reizend oder bilden gesundheitlich bedenkliche Abbauprodukte. Häufig zeigen sich auch Unverträglichkeiten bei entsprechend sensibilisierten Personen.

30

Eine weitere Vorgehensweise gegen oberflächige Bakterienausbreitungen stellt die Einarbeitung antimikrobiell wirkender Substanzen in eine Matrix dar.

Tert.-Butylaminoethylmethacrylat ist ein handelsübliches Monomer der Methacrylatchemie und wird insbesondere als hydrophiler Bestandteil in Copolymerisationen eingesetzt. So wird in EP-PS 0 290 676 der Einsatz verschiedener Polyacrylate und Polymethacrylate als Matrix für die Immobilisierung von bakteriziden quaternären Ammoniumverbindungen beschrieben.

5

10

Aus einem anderen technischen Bereich offenbart US-PS 4 532 269 ein Terpolymer aus Butylmethacrylat, Tributylzinnmethacrylat und tert.-Butylaminoethylmethacrylat. Dieses Polymer wird als antimikrobieller Schiffsanstrich verwendet, wobei das hydrophile tert.-Butylaminoethylmethacrylat die langsame Erosion des Polymers fördert und so das hochtoxische Tributylzinnmethacrylat als antimikrobiellen Wirkstoff freisetzt.

In diesen Anwendungen ist das mit Aminomethacrylaten hergestellte Copolymer nur Matrix oder Trägersubstanz für zugesetzte mikrobizide Wirkstoffe, die aus dem Trägerstoff diffundieren oder migrieren können. Polymere dieser Art verlieren mehr oder weniger schnell ihre Wirkung, wenn an der Oberfläche die notwendige "minimale inhibitorische Konzentration, (MIK) nicht mehr erreicht wird.

Aus den europäischen Patentanmeldungen 0 862 858 und 0 862 859 ist bekannt, daß Homound Copolymere von tert.-Butylaminoethylmethacrylat, einem Methacrylsäureester mit sekundärer Aminofunktion, inhärent mikrobizide Eigenschaften besitzen. Um unerwünschten Anpassungsvorgängen der mikrobiellen Lebensformen, gerade auch in Anbetracht der aus der Antibiotikaforschung bekannten Resistenzentwicklungen von Keimen, wirksam entgegenzutreten, müssen auch zukünftig Systeme auf Basis neuartiger Zusammensetzungen und verbesserter Wirksamkeit entwickelt werden.

25

20

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, neuartige, antimikrobiell wir same Polymere zu entwickeln. Diese sollen ggf. als Beschichtung die Ansiedelung und Verbreitung von Bakterien auf Oberflächen verhindern.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß durch Polymerisation von aliphatisch ungesättigten Monomeren, die mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisiert sind, Polymere mit einer Oberfläche erhalten werden, die dauerhaft mikrobizid ist, durch Lösemittel

und physikalische Beanspruchung nicht angegriffen wird und keine Migration zeigen. Dabei ist es nicht nötig, weitere biozide Wirkstoffe einzusetzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von antimikrobiellen
5 Polymeren, dadurch gekennzeichnet, daß aliphatisch ungesättigte Monomere, die mindestens
'einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisiert sind, polymerisiert werden.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten, mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisierten, aliphatisch ungesättigten Monomeren können einen Kohlenwasserstoffrest von bis zu 50, bevorzugt bis zu 30, besonders bevorzugt bis zu 22 Kohlenstoffatomen aufweisen. Die Substituenten der Aminogruppe können aliphatische oder vinylische Kohlenwasserstoffreste wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Acrylreste oder cyclische Kohlenwasserstoffreste wie substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Cyclohexylreste mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen aufweisen. Weiterhin kann die Aminogruppe auch durch Ketooder Aldehydgruppen wie Acryloyl- oder Oxogruppen substituiert sein.

Um eine ausreichende Polymerisationsgeschwindigkeit zu erreichen, sollten die erfindungsgemäß eingesetzten Monomere eine Molmasse von unter 900, bevorzugt unter 550 g/mol aufweisen.

20

15

10

In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisierte, aliphatische ungesättigte Monomere der allgemeinen Formel

#### $R_1 N R_2 R_3$

25

30

mit R<sub>1</sub>:

Verzweigter, unverzweigter oder cyclischer, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 50 C-Atomen, die durch O-, N- oder S-Atome substituiert sein können und

 $R_2$ ,  $R_3$ :

Verzweigter, unverzweigter, oder cyclischer, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 25 C-Atomen, die durch O-, N- oder S-Atome substituiert sein können, wobei R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind,

eingesetzt werden.

10

15

20

25

Als Monomerbausteine eignen sich alle aliphatisch ungesättigten Monomere, die zumindest eine tertiäre Aminofunktion besitzen, wie z.B. Methacrylsäure-2-diethylaminoethylester, Methacrylsäure-2-dimethylaminoethylester, Methacryl-säure-3-dimethylaminopropylamid, Acrylsäure-2-diethylaminoethylester, Acrylsäure-2-dimethylaminoethylester, Acrylsäure-3-dimethylaminopropylester, oder Acrylsäure-3-dimethylamino-2,2-dimethylpropylester.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch durch Polymerisation der mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisierten Monomere auf einem Substrat durchgeführt werden. Es wird eine physisorbierte Beschichtung aus dem antimikrobiellen Polymer auf dem Substrat erhalten.

Als Substratmaterialien eigenen sich vor allem alle polymeren Kunststoffe, wie z. B. Polyurethane, Polyamide, Polyester und -ether, Polyetherblockamide, Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polycarbonate, Polyorganosiloxane, Polyolefine, Polysulfone, Polyisopren, Poly-Chloropren, Polytetrafluorethylen (PTFE), entsprechende Copolymere und Blends sowie natürliche und synthetische Kautschuke, mit oder ohne strahlungssensitive Gruppen. Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich auch auf Oberflächen von lackierten oder anderweitig mit Kunststoff beschichteten Metall-, Glas- oder Holzkörpern anwenden.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die antimikrobiellen Polymere durch Pfropfpolymerisation eines Substrats mit einem mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisierten, aliphatisch ungesättigten Monomeren erhalten werden. Die Pfropfung des Substrats ermöglicht eine kovalente Anbindung des antimikrobiellen Polymers an das Substrat. Als Substrate können alle polymeren Materialien, wie die bereits genannten Kunststoffe eingesetzt werden.

Die Oberflächen der Substrate können vor der Pfropfpolymerisation nach einer Reihe von Methoden aktiviert werden. Hier können alle Standardmethoden zur Aktivierung von polymeren Oberflächen zum Einsatz kommen; Beispielsweise ist die Aktivierung des Substrats vor der Pfropfpolymerisation durch UV-Strahlung, Plasmabehandlung, Coronabehandlung,

15

20

Beflammung, Ozonisierung, elektrische Entladung der γ-Strahlung, eingesetzte Methoden. Zweckmäßig werden die Oberflächen zuvor in bekannter Weise mittels eines Lösemittels von Ölen, Fetten oder anderen Verunreinigungen befreit.

Die Aktivierung der Substrate kann durch UV-Strahlung im Wellenlängenbereich 170- 400 nm, bevorzugt 170-250 nm erfolgen. Eine geeignete Strahlenquelle ist z. B ein UV-Excimer-Gerät HERAEUS Noblelight, Hanau, Deutschland. Aber auch Quecksilberdampflampen eignen sich zur Substrataktivierung, sofern sie erhebliche Strahlungsanteile in den genannten Bereichen emittieren. Die Expositionszeit beträgt im allgemeinen 0.1 Sekunden bis 20 Minuten, vorzugsweise 1 Sekunde bis 10 Minuten.

Die Aktivierung der Standardpolymeren mit UV-Strahlung kann weiterhin mit einem zusätzlichen Photosensibilisator erfolgen. Hierzu wird der Photosensibilisator, wie z. B. Benzophenon auf die Substratoberfläche aufgebracht und bestrahlt. Dies kann ebenfalls mit einer Quecksilberdampflampe mit Expositionszeiten von 0.1 Sekunden bis 20 Minuten, vorzugsweise 1 Sekunde bis 10 Minuten, erfolgen.

Die Aktivierung kann erfindungsgemäß auch durch Plasmabehandlung mittels eines RF- oder Mikrowellenplasma (Hexagon, Fa. Technics Plasma, 85551 Kirchheim, Deutschland) in Luft, Stickstoff- oder Argon-Atmosphäre erreicht werden. Die Expositionszeiten betragen im allgemeinen 2 Sekunden bis 30 Minuten, vorzugsweise 5 Sekunden bis 10 Minuten. Der Energieeintrag liegt bei Laborgeräten zwischen 100 und 500 W, vorzugsweise zwischen 200 und 300 W.

Weiterhin lassen sich auch Corona-Geräte (Fa. SOFTAL, Hamburg, Deutschland) zur Aktivierung verwenden. Die Expositionszeiten betragen in diesem Falle in der Regel 1 bis 10 Minuten, vorzugsweise 1 bis 60 Sekunden.

Die Aktivierung durch elektrische Entladung, Elektronen- oder γ-Strahlen (z. B. aus einer Kobalt-60-Quelle) sowie die Ozonisierung ermöglicht kurze Expositionszeiten, die im allgemeinen 0.1 bis 60 Sekunden betragen.

10

30

Eine Beflammung von Substrat-Oberflächen führt ebenfalls zu deren Aktivierung. Geeignete Geräte, insbesondere solche mit einer Barriere-Flammfront, lassen sich auf einfache Weise bauen oder beispielsweise beziehen von der Fa. ARCOTEC, 71297 Mönsheim, Deutschland. Sie können mit Kohlenwasserstoffen oder Wasserstoff als Brenngas betrieben werden. In jedem Fall muß eine schädliche Überhitzung des Substrats vermieden werden, was durch innigen Kontakt mit einer gekühlten Metallfläche auf der von der Beflammungsseite abgewandten Substratoberfläche leicht erreicht wird. Die Aktivierung durch Beflammung ist dementsprechend auf verhältnismäßig dünne, flächige Substrate beschränkt. Die Expositionszeiten belaufen sich im allgemeinen auf 0.1 Sekunde bis 1 Minute, vorzugsweise 0.5 bis 2 Sekunden, wobei es sich ausnahmslos um nicht leuchtende Flammen behandelt und die Abstände der Substratoberflächen zur äußeren Flammenfront 0.2 bis 5 cm, vorzugsweise 0.5 bis 2 cm betragen.

Die so aktivierten Substratoberflächen werden nach bekannten Methoden, wie Tauchen, Sprühen oder Streichen, mit aliphatisch ungesättigten Monomeren, die mindestens einfach 15 durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisiert sind, gegebenenfalls in Lösung, beschichtet. Als Lösemittel haben sich Wasser und Wasser-Ethanol-Gemische bewährt, doch sind auch andere Lösemittel verwendbar, sofern sie ein ausreichendes Lösevermögen für die Monomeren aufweisen und die Substratoberflächen gut benetzen. Weitere Lösungsmittel sind beispielsweise Ethanol, Methanol, Methylethylketon, Diethylether, Dioxan, Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, 20 Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Acetonitril. Lösungen Monomerengehalten von 1 bis 10 Gew.-%, beispielsweise mit etwa 5 Gew.-% haben sich in der Praxis bewährt und ergeben im allgemeinen in einem Durchgang zusammenhängende, die Substratoberfläche bedeckende Beschichtungen mit Schichtdicken, die mehr als  $0.1~\mu m$ 25 betragen können.

Die Propfpolymerisation der auf die aktivierten Oberflächen aufgebrachten Monomeren kann zweckmäßig durch Strahlen im kurzwelligen Segment des sichtbaren Bereiches oder im langwelligen Segment des UV-Bereiches der elektromagnetischen Strahlung initiiert werden. Gut geeignet ist z. B. die Strahlung eines UV-Excimers der Wellenlängen 250 bis 500 nm, vorzugsweise von 290 bis 320 nm. Auch hier sind Quecksilberdampflampen geeignet, sofern

sie erhebliche Strahlungsanteile in den genannten Bereichen emittieren. Die Expositionszeiten betragen im allgemeinen 10 Sekunden bis 30 Minuten, vorzugsweise 2 bis 15 Minuten.

Weiterhin läßt sich eine Pfropfpolymerisation auch durch ein Verfahren erreichen, das in der europäischen Patentanmeldung 0 872 512 beschrieben ist, und auf einer Pfropfpolymerisation von eingequollenen Monomer- und Initiatormolekülen beruht.

Im erfindungsgemäßen Verfahren können weitere aliphatisch ungesättigte Monomere, neben den durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisierten Monomeren, verwendet werden. So kann als Monomerenmischung ein mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisiertes aliphatisch ungesättigtes Monomer mit Acrylaten oder Methacrylaten, z. B. Acrylsäure, tert.-Butylmethacrylat oder Methylmethacrylat, Styrol, Vinylchlorid, Vinylether, Acrylamide, Acrylnitrile, Olefine (Ethylen, Propylen, Butylen, Isobutylen), Allylverbindungen, Vinylketonen, Vinylessigsäure, Vinylacetaten oder Vinylestern eingesetzt werden.

15

10

Die nach den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten antimikrobiellen Polymere aus aliphatisch ungesättigten Monomeren, die mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisiert sind, zeigen auch ohne Pfropfung auf eine Substratoberfläche ein mikrobizides oder antimikrobielles Verhalten.

20

Wird das erfindungsgemäße Verfahren ohne Pfropfung direkt auf der Substratoberfläche angewendet, so können übliche Radikalinitiatoren zugesetzt werden. Als Initiatoren lassen sich u. a. Azonitrile, Alkylperoxide, Hydroperoxide, Acylperoxide, Peroxoketone, Perester, Peroxocarbonate, Peroxodisulfat, Persulfat und alle üblichen Photoinitiatoren wie z. B. Acetophenone, α-Hydroxyketone, Dimethylketale und und Benzophenon verwenden. Die Polymerisationsinitiierung kann weiterhin auch thermisch oder wie bereits ausgeführt, durch elektromagnetische Strahlung, wie z. B. UV-Licht oder γ-Strahlung erfolgen.

30

## Verwendung der modifizierten Polymersubstrate

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind die Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten antimikrobiellen Polymere zur Herstellung von antimikrobiell wirksamen

Erzeugnissen und die so hergestellten Erzeugnisse als solche. Die Erzeugnisse können erfindungsgemäß modifizierte Polymersubstrate enthalten oder aus diesen bestehen. Solche Erzeugnisse basieren vorzugsweise auf Polyamiden, Polyurethanen, Polyetherblockamiden, Polyesteramiden oder -imiden, PVC, Polyolefinen, Silikonen, Polysiloxanen, Polymethacrylat oder Polyterephthalaten, die mit erfindungsgemäß hergestellten Polymeren modifizierte Oberflächen aufweisen.

Antimikrobiell wirksame Erzeugnisse dieser Art sind beispielsweise und insbesondere Maschinenteile für die Lebensmittelverarbeitung, Bauteile von Klimaanlagen, Bedachungen, Badezimmer- und Toilettenartikel, Küchenartikel, Komponenten von Sanitäreinrichtungen, Komponenten von Tierkäfigen und -behausungen, Spielwaren, Komponenten in Wassersystemen, Lebensmittelverpackungen, Bedienelemente (Touch Panel) von Geräten und Kontaktlinsen.

15

20

25

10

Die erfindungsgemäß hergestellten Polymere oder Pfropfcopolymere können überall verwendet werden, wo es auf möglichst bakterienfreie d.h. mikrobizide Oberflächen oder Oberflächen mit Antihafteigenschaften ankommt. Verwendungsbeispiele für die erfindungsgemäß hergestellten Polymere oder Pfropfpolymere sind insbesondere Lacke, Schutzanstriche oder Beschichtungen in den folgenden Bereichen:

- Marine: Schiffsrümpfe, Hafenanlagen, Bojen, Bohrplattformen, Ballastwassertanks
- Haus: Bedachungen, Keller, Wände, Fassaden, Gewächshäuser, Sonnenschutz, Gartenzäune, Holzschutz
- Sanitär: Öffentliche Toiletten, Badezimmer, Duschvorhänge, Toilettenartikel, Schwimmbad, Sauna, Fugen, Dichtmassen
- Lebensmittel: Maschinen, Küche, Küchenartikel, Schwämme, Spielwaren, Lebensmittelverpackungen, Milchverarbeitung, Trinkwassersysteme, Kosmetik
- Maschinenteile: Klimaanlagen, Ionentauscher, Brauchwasser, Solaranlagen, Wärmetauscher, Bioreaktoren, Membranen
  - Medizintechnik: Kontaktlinsen, Windeln, Membranen, Implantate

Gebrauchsgegenstände: Autositze, Kleidung (Strümpfe, Sportbekleidung), Krankenhauseinrichtungen, Türgriffe, Telefonhörer, Öffentliche Verkehrsmittel, Tierkäfige, Registrierkassen, Teppichboden, Tapeten

Außerdem sind Gegenstände der vorliegenden Erfindung die Verwendung der mit erfindungsgemäß hergestellten antimikrobiellen Polymeren an der Oberfläche modifizierten von Hygieneerzeugnissen oder medizintechnischen Herstellung Polymersubstrate zur Artikeln. Die obigen Ausführungen über bevorzugte Materialien gelten entsprechend. Solche Kämme Toilettensitze, Zahnbürsten, beispielsweise Hygieneerzeugnisse sind Verpackungsmaterialien Unter die Bezeichnung Hygieneartikel fallen auch andere 10 Gegenstände, die u.U. mit vielen Menschen in Berührung kommen, wie Telefonhörer, Handläufe von Treppen, Tür- und Fenstergriffe sowie Haltegurte und -griffe in öffentlichen Verkehrsmitteln. Medizintechnische Artikeln sind z. B. Katheter, Schläuche, Abdeckfolien oder auch chirurgische Bestecke.

Zur weiteren Beschreibung der vorliegenden Erfindung werden die folgenden Beispiele gegeben, die die Erfindung weiter erläutern, nicht aber ihren Umfang begrenzen sollen, wie er in den Patentansprüchen dargelegt ist.

20

15

#### Beispiel 1:

Eine Polyamid 12-Folie wird 2 Minuten bei einem Druck von 1 mbar der 172 nm-Strahlung einer Excimerstrahlungsquelle der Fa. Heraeus ausgesetzt. Die so aktivierte Folie wird unter Schutzgas in einen Bestrahlungsreaktor gelegt und fixiert. Daraufhin wird die Folie im Schutzgasgegenstrom mit 20 ml einer Mischung auf 3 g Methacrylsäure-2-diethylaminoethylester (Fa. Aldrich) und 97 g Methanol überschichtet. Die Bestrahlungskammer wird verschlossen und im Abstand von 10 cm unter eine Excimerbestrahlungseinheit der Fa. Heraeus gestellt, die eine Emission der Wellenlänge 308 nm aufweist. Die Bestrahlung wird gestartet, die Belichtungsdauer beträgt 15 Minuten. Die Folie wird anschließend entnommen und mit 30 ml Methanol abgespült. Die Folie wird dann 12 Stunden bei 50° C im Vakuum getrocknet. Anschließend wird die Folie in Wasser 5 mal 6 Stunden bei 30° C extrahiert, dann bei 50° C 12 Stunden getrocknet.

Im Anschluß wird die Rückseite der Folie in gleicher Weise behandelt, so daß man abschließend eine beidseitig mit gepfropftem Polymer beschichtete Polyamidfolie erhält.

#### Beispiel 1a:

Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 1 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Staphylococcus aureus eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 15 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit sind keine Keime von Staphylococcus aureus mehr nachweisbar.

Beispiel 1b:

10

15

Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 1 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Pseudomonas aeruginosa eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 60 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Keimzahl von  $10^7$  auf  $10^4$  abgefallen.

#### Beispiel 2:

Eine Polyamid 12-Folie wird 2 Minuten bei einem Druck von 1 mbar der 172 nm-Strahlung 20 einer Excimerstrahlungsquelle der Fa. Heraeus ausgesetzt. Die so aktivierte Folie wird unter Schutzgas in einen Bestrahlungsreaktor gelegt und fixiert. Daraufhin wird die Folie im Schutzgasgegenstrom mit 20 ml einer Mischung auf 3 g Methacrylsäure-3dimethylaminopropylamid (Fa. Aldrich) und 97 g Methanol überschichtet. Die Bestrahlungskammer wird verschlossen und im Abstand von 10 cm unter eine Excimerbestrahlungseinheit 25 der Fa. Heraeus gestellt, die eine Emission der Wellenlänge 308 nm aufweist. Die Bestrahlung wird gestartet, die Belichtungsdauer beträgt 15 Minuten. Die Folie wird anschließend entnommen und mit 30 ml Methanol abgespült. Die Folie wird dann 12 Stunden bei 50° C im Vakuum getrocknet. Anschließend wird die Folie in Wasser 5 mal 6 Stunden bei 30° C extrahiert, dann bei 50° C 12 Stunden getrocknet. 30

Im Anschluß wird die Rückseite der Folie in gleicher Weise behandelt, so daß man abschließend eine beidseitig mit gepfropftem Polymer beschichtete Polyamidfolie erhält.

### Beispiel 2a:

Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 2 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Staphylococcus aureus eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 15 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit sind keine Keime von Staphylococcus aureus mehr nachweisbar.

10

15

Beispiel 2b: Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 2 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Pseudomonas aeruginosa eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 60 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Keimzahl von 10<sup>7</sup> auf 10<sup>4</sup> abgefallen.

## Beispiel 3:

Eine Polyamid 12-Folie wird 2 Minuten bei einem Druck von 1 mbar der 172 nm-Strahlung 20 einer Excimerstrahlungsquelle der Fa. Heraeus ausgesetzt. Die so aktivierte Folie wird unter Schutzgas in einen Bestrahlungsreaktor gelegt und fixiert. Daraufhin wird die Folie im Acrylsäure-3g auf 3 Mischung einer ml 20 mit Schutzgasgegenstrom dimethylaminopropylester (Fa. Aldrich) und 97 g Methanol überschichtet. Die Bestrahlungskammer wird verschlossen und im Abstand von 10 cm unter eine Excimerbestrahlungseinheit 25 der Fa. Heraeus gestellt, die eine Emission der Wellenlänge 308 nm aufweist. Die Bestrahlung wird gestartet, die Belichtungsdauer beträgt 15 Minuten. Die Folie wird anschließend entnommen und mit 30 ml Methanol abgespült. Die Folie wird dann 12 Stunden bei 50° C im Vakuum getrocknet. Anschließend wird die Folie in Wasser 5 mal 6 Stunden bei 30° C extrahiert, dann bei 50° C 12 Stunden getrocknet. 30

Im Anschluß wird die Rückseite der Folie in gleicher Weise behandelt, so daß man abschließend eine beidseitig mit gepfropftem Polymer beschichtete Polyamidfolie erhält.

#### Beispiel 3a:

5 Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 3 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Staphylococcus aureus eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 15 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit sind keine Keime von Staphylococcus aureus mehr nachweisbar.

10

#### Beispiel 3b:

Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 3 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Pseudomonas aeruginosa eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 60 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Keimzahl von  $10^7$  auf  $10^3$  abgefallen.

## Beispiel 4:

Eine Polyamid 12-Folie wird 2 Minuten bei einem Druck von 1 mbar der 172 nm-Strahlung einer Excimerstrahlungsquelle der Fa. Heraeus ausgesetzt. Die so aktivierte Folie wird unter Schutzgas in einen Bestrahlungsreaktor gelegt und fixiert. Daraufhin wird die Folie im Schutzgasgegenstrom mit 20 ml einer Mischung auf 3 g Methacrylsäure-2-diethylaminoethylester (Fa. Aldrich), 2 g Methylmethacrylat (Fa. Aldrich) und 95 g Methanol überschichtet. Die Bestrahlungskammer wird verschlossen und im Abstand von 10 cm unter eine Excimerbestrahlungseinheit der Fa. Heraeus gestellt, die eine Emission der Wellenlänge 308 nm aufweist. Die Bestrahlung wird gestartet, die Belichtungsdauer beträgt 15 Minuten. Die Folie wird anschließend entnommen und mit 30 ml Methanol abgespült. Die Folie wird dann 12 Stunden bei 50° C im Vakuum getrocknet. Anschließend wird die Folie in Wasser 5 mal 6 Stunden bei 30° C extrahiert, dann bei 50° C 12 Stunden getrocknet.

Im Anschluß wird die Rückseite der Folie in gleicher Weise behandelt, so daß man abschließend eine beidseitig mit gepfropftem Polymer beschichtete Polyamidfolie erhält.

### Beispiel 4a:

Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 4 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Staphylococcus aureus eingelegt und geschüttelt Nach einer Kontaktzeit von 15 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit sind keine Keime von Staphylococcus aureus mehr nachweisbar.

10

15

25

### Beispiel 4b:

Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 4 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Pseudomonas aeruginosa eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 60 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Keimzahl von 10<sup>7</sup> auf 10<sup>3</sup> abgefallen.

### Beispiel 5:

Eine Polyamid 12-Folie wird 2 Minuten bei einem Druck von 1 mbar der 172 nm-Strahlung einer Excimerstrahlungsquelle der Fa. Heraeus ausgesetzt. Die so aktivierte Folie wird unter Schutzgas in einen Bestrahlungsreaktor gelegt und fixiert. Daraufhin wird die Folie im Schutzgasgegenstrom mit 20 ml einer Mischung auf 3 g Methacrylsäure-3-dimethylaminopropylamid (Fa. Aldrich), 2 g Methylmethacrylat (Fa. Aldrich) und 95 g Methanol überschichtet. Die Bestrahlungskammer wird verschlossen und im Abstand von 10 cm unter eine Excimerbestrahlungseinheit der Fa. Heraeus gestellt, die eine Emission der Wellenlänge 308 nm aufweist. Die Bestrahlung wird gestartet, die Belichtungsdauer beträgt 15 Minuten. Die Folie wird anschließend entnommen und mit 30 ml Methanol abgespült. Die Folie wird dann 12 Stunden bei 50° C im Vakuum getrocknet. Anschließend wird die Folie in Wasser 5 mal 6 Stunden bei 30° C extrahiert, dann bei 50° C 12 Stunden getrocknet.

Im Anschluß wird die Rückseite der Folie in gleicher Weise behandelt, so daß man abschließend eine beidseitig mit gepfropstem Polymer beschichtete Polyamidsolie erhält.

#### Beispiel 5a:

5 Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 5 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Staphylococcus aureus eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 15 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit sind keine Keime von Staphylococcus aureus mehr nachweisbar.

10

20

#### Beispiel 5b:

Eine beschichtetes Folienstück aus Beispiel 5 (5 mal 4 cm) wird in 30 ml einer Testkeimsuspension von Pseudomonas aeruginosa eingelegt und geschüttelt. Nach einer Kontaktzeit von 60 Minuten wird 1 ml der Testkeimsuspension entnommen, und die Keimzahl im Versuchsansatz bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Keimzahl von  $10^7$  auf  $10^3$  abgefallen.

Zusätzlich zur oben beschriebenen mikrobiziden Wirksamkeit gegenüber Zellen von Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus zeigten alle Proben ebenfalls eine mikrobizide Wirkung gegenüber Zellen von Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Rhizopus oryzae, Candida tropicalis und Tetrahymena pyriformis.

## Patentansprüche:

- Verfahren zur Herstellung von antimikrobiellen Polymeren, dadurch gekennzeichnet,
- daß aliphatisch ungesättigte Monomere, die mindestens einfach durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisiert sind, polymerisiert werden.
  - Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
- 10 daß durch eine tertiäre Aminogruppe funktionalisierte aliphatische ungesättigte Monomere der allgemeinen Formel

## $R_1 N R_2 R_3$

15

mit R<sub>1</sub>: Verzweigter, unverzweigter oder cyclischer, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 50 C-Atomen, die durch O-, N- oder S-Atome substituiert sein können und

 $R_2,\,R_3\colon$ 

Verzweigter, unverzweigter oder cyclischer, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 25 C-Atomen, die durch O-, N- oder S-Atome substituiert sein können, wobei R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind,

eingesetzt werden.

- 25 3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisation mit weiteren, aliphatisch ungesättigten Monomeren durchgeführt wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
   dadurch gekennzeichnet,
   daß die Polymerisation auf einem Substrat durchgeführt wird.

15

- 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisation als Pfropfpolymerisation eines Substrats durchgeführt wird.
- 6. Verfahren nach Anspruch 5,
   dadurch gekennzeichnet,
   daß das Substrat vor der Pfropfpolymerisation durch UV-Strahlung, Plasmabehandlung,
   Koronabehandlung, Beflammung, Ozonisierung, elektrische Entladung oder γ-Strahlung aktiviert wird.
  - 7. Verfahren nach Anspruch 5,
    dadurch gekennzeichnet,
    daß das Substrat vor der Pfropfpolymerisation durch UV-Strahlung mit einem
    Photosensibilisator aktiviert wird.
  - 8. Verwendung von nach einem der Ansprüche 1 bis 7 hergestellten antimikrobiellen Polymeren zur Herstellung von Erzeugnissen mit einer antimikrobiellen Beschichtung aus dem Polymer.
- 9. Verwendung von nach einem der Ansprüche 1 bis 7 hergestellten antimikrobiellen Polymeren zur Herstellung von medizintechnischen Artikeln mit einer antimikrobiellen Beschichtung aus dem Polymer.
- 10. Verwendung von nach einem der Ansprüche 1 bis 7 hergestellten antimikrobiellen
  25 Polymeren zur Herstellung von Hygieneartikeln mit einer antimikrobiellen Beschichtung
  aus dem Polymer.
  - 11. Verwendung von nach einem der Ansprüche 1 bis 7 hergestellten antimikrobiellen Polymeren zur Herstellung von Lacken, Schutzanstrichen oder Beschichtungen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT



PCT/E 0/02782

CLASSIFICA C 7	ATION OF SUBJECT MATTER C08F220/34 A01N33/12		
		on and IPC	
	ternational Patent Classification (IPC) or to both national classificati		
FIELDS SE nimum docur PC 7	mentation searched (classification system followed by classification	n symbols)	
		ch documents are include	ed in the fields searched
	n searched other than minimum documentation to the extent that su		
leatmaic data	a base consuited during the international search (name of data bas	se and, where practical, s	earch terms used)
PI Data			
C. DOCUME	NTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	2000000	Relevant to claim No.
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rel	evant passages	
X	EP 0 204 312 A (E.I. DU PONT DE 1 AND CO.) 10 December 1986 (1986- claims 1,4	NEMOURS 12-10)	1-11
A	DE 196 46 965 A (RÖHM GMBH) 4 June 1998 (1998-06-04)		1
A	EP 0 862 859 A (HÜLS AG) 9 September 1998 (1998-09-09) cited in the application claim 1		
A	WO 91 12282 A (H.B. FULLER LICEN FINANCING INC.) 22 August 1991 (1991-08-22)	NSING &	
Fu Fu	urther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent famil	ly members are listed in annex.
Special  A docu con E earli filin L docu whi cite O docu oth	categories of cited documents:  ment defining the general state of the art which is not sidered to be of particular relevance or document but published on or after the international grate ment which may throw doubts on priority claim(s) or ich is cited to establish the publication date of another stion or other special reason (as specified)  ument referring to an oral disclosure, use, exhibition or lear means.	or priority date; cited to underst invention  "X" document of par cannot be cons involve an invertion of par cannot be cons document is coments, such coin the art.	sublished after the international filing date and not in conflict with the application but and the principle or theory underlying the sticular relevance; the claimed invention idered novel or cannot be considered to nive step when the document is taken alone ricular relevance; the claimed invention idered to involve an inventive step when the ombined with one or more other such documentation being obvious to a person skilled ber of the same patent family
late	er than the priority date claimed the actual completion of the international search	Date of mailing	g of the international search report
Date of	13 July 2000	02/08	/2000
Name a	-t mailing address of the ISA	Authorized office	cer
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cauwe	enberg, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

T/EP 00/02782

Patent docume	nt	Dublication			/EP 00/02782
cited in search re	port	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 204312		10-12-1986	US AU BR CA DE DK IL IN JP NO NZ	4708870 A 584427 B 5809286 A 8602524 A 1271893 A 3673244 D 258486 A 78979 A 166373 A 61282304 A 862189 A 216359 A	24-11-1987 25-05-1989 11-12-1986 27-01-1987 17-07-1990 13-09-1990 04-12-1986 29-04-1990 21-04-1990 12-12-1986 04-12-1986
DE 19646965	A	04-06-1998	DE AU WO EP	19654897 A 5051498 A 9821253 A 0938511 A	29-08-1989  04-06-1998 03-06-1998 22-05-1998 01-09-1999
EP 862859	Α	09-09-1998	DE CA JP NO	19709076 A 2231120 A 10251340 A 980980 A	10-09-1998 06-09-1998 22-09-1998 07-09-1998
WO 9112282	Α	22-08-1991	NONE		

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT



a. klassifi IPK 7	ZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES CO8F220/34 A01N33/12			
Nach der inte	emationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifik	kation und der IPK		
B. RECHER	CHIERTE GEBIETE			
IPK 7	er Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C08F			
	e aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sowei		<u> </u>	
Während de WPI Dat	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Nam t a	e del Datembarik dile		
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe d	er in Betracht kommer	nden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 204 312 A (E.I. DU PONT DE NEI AND CO.) 10. Dezember 1986 (1986-1986) Ansprüche 1,4	MOURS 2-10)		1-11
Α	DE 196 46 965 A (RÖHM GMBH) 4. Juni 1998 (1998-06-04)			
A	EP 0 862 859 A (HÜLS AG) 9. September 1998 (1998-09-09) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1			1
A	WO 91 12282 A (H.B. FULLER LICENSI FINANCING INC.) 22. August 1991 (1991-08-22)	ING &		
en	bitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Inehmen	Siehe Anhang  T* Spätere Veröffentlic	huma die nach den	n internationalen Anmeldedatum
"A" Veröff aber "E" ältere Anm "L" Veröff sche andd soll ausg. "O" Verö eine "P" Veröf	fentlichung, die den altgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist s Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen leidedatum veröffentlicht worden ist fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erginen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer eren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie geführt) ffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ffentlichung, die vor dem intermationalen Anmeldedatum, aber nach is beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	oder dem Priontats Armeldung nicht k Erfindung zugrund Theorie angegebet X* Veröffentlichung vo kann allein aufgrur erfinderischer Tätig Y* Veröffentlichung vo kann nicht als auf werden, wenn die Veröffentlichunger diese Verbindung *&* Veröffentlichung, di	idatum Verorienilici olildiert, sondem ni eliegenden Prinzips n besonderer Bede nd dieser Veröffent gkeit beruhend betr n besonderer Bede erfinderischer Tätig Veröffentlichung m ndieser Kategorie i für einen Fachman	it would is designed in the control of the control
Datum de	s Abschlusses der internationalen Recherche  13. Juli 2000	02/08/2		
Name un	d Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter I	Bediensteter	
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Riiswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cauwent	berg, C	

1

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

zur selben Patentfamilie gehören

nales Aktenzeichen
/EP 00/02782

Im Recherchenberic ngeführtes Patentdoku		Datum der Veröffentlichung		Aitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 204312	Α	10-12-1986	US	4708870	^	24 11 1007
			AU	584427		24-11-1987
			AU	5809286		25-05-1989
			BR			11-12-1986
				8602524	A	27-01-1987
			CA	1271893		17-07-1990
			DE	3673244	_	13-09-1990
			DK		Α	04-12-1986
			IL		Α	29-04-1990
			IN	166373	Α	21-04-1990
			JP	61282304	Α	12-12-1986
			NO	862189	Α	04-12-1986
			NZ	216359	A	29-08-1989
DE 19646965	Α	04-06-1998	DE	19654897	Α	04-06-1998
			AU	5051498	Â	03-06-1998
			WO		A	22-05-1998
			EP	0938511		01-09-1999
EP 862859	Α	09-09-1998	DE	197 <b>0</b> 9076	A	10-09-1998
			CA	<b>*</b>	Â	
			JP		Â	06-09-1998
			NO		- •	22-09-1998
				960980 	A 	07-09-1998
WO 9112282	Α	22-08-1991	KEIN	ΙE		